



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE
MÉXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
HOSPITAL GENERAL DE MÉXICO
SERVICIO DE ENDOCRINOLOGÍA**

TESIS DE POSGRADO

**Niveles séricos de tiroglobulina estimulada
preablata para la evaluación de persistencia de
actividad tumoral en pacientes con cáncer
diferenciado de tiroides**

PARA OBTENER EL GRADO DE:

ESPECIALISTA EN ENDOCRINOLOGÍA

PRESENTA:

DR. GUADALUPE MIXCÓATL GALICIA

ASESOR DE TESIS

DR. ANTONIO SEGOVIA PALOMO

CIUDAD UNIVERSITARIA, CD. MX. A 23 DE DICIEMBRE DE
2020



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS

A la vida por mostrarme que no hay límites; a mis padres que siguen estando y soñando conmigo, por su apoyo incondicional; a mi hermano que está ahí y que me llevó a la estación del camión casi toda la universidad. A Mellissa mi pequeña hermana que sigue estos pasos a pesar de la incertidumbre que significa, pero que es la razón de no desistir en el camino; a todos los amigos que he conocido a lo largo de esta larga pero majestuosa historia de horizontes infinitos...

INDICE

1. Resumen estructurado	1
2. Antecedentes	3
3. Planteamiento del problema	6
4. Justificación	6
5. Hipótesis	7
6. Objetivos	7
6.1 Objetivo general	7
6.2 Objetivos específicos	7
7. Metodología	7
7.1 Tipo y diseño de estudio	7
7.2 Población	7
7.3 Tamaño de la muestra	8
7.4 Criterios de inclusión	8
7.5 Criterios de exclusión	8
7.6 Definición de las variables	8
7.7 Procedimientos	11
7.8 Análisis estadístico	12
8. Aspectos éticos	12
9. Resultados	12
10. Discusión	20
11. Conclusión	22
12. Referencias	22
13. Anexos	25
13.1 Instrumento	25

1. RESUMEN ESTRUCTURADO

Introducción: El cáncer diferenciado de tiroides variedad papilar y folicular son neoplasias endocrinas frecuentes y su diagnóstico ha ido en aumento en los últimos años, sin embargo posterior a su manejo muestran un buen pronóstico; se han utilizado distintos métodos, clínicos, bioquímicos y de gabinete para el seguimiento y predicción de recidiva de enfermedad; los niveles de tiroglobulina estimulada posterior al estímulo con rhTSH o suspensión del tratamiento de levotiroxina o liotironina es un método que actualmente poco se ha estudiado, sin embargo algunos autores y escasos estudios europeos han mostrado que los niveles de tiroglobulina estimulada preablativa se relacionan con recidiva o persistencia de actividad tumoral en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides.

Objetivo: Evaluar los niveles de tiroglobulina estimulada preablativa que se asocien a un mayor riesgo de persistencia de actividad tumoral.

Metodología, Tipo y diseño de estudio: Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo. Se realizará un análisis bivariado mediante prueba de chi cuadrada; se calculará sensibilidad, especificidad, valores predictivos y análisis mediante curvas ROC. Se tomarán como estadísticamente significativos todos aquellos valores con $p < 0.05$

Resultados: Los niveles de tiroglobulina preablativa < 10 ng/ml se asocian a remisión de enfermedad en cáncer diferenciado de tiroides a los 6 meses de seguimiento (AUC 90%, intervalo de confianza 95%). Se estudiaron a 75 pacientes la mayoría fueron mujeres (90.7%) y 9.3% hombres, la media de edad fue 46.15 años; 70.3% tenían un riesgo ATA intermedio, 73.3% estaban en estadio AJCC I, el tipo histológico que más predominó fue el cáncer papilar variedad clásica (84%); 70.3% de pacientes tenía antecedente de administración de yodo radioactivo y su rastreo corporal con gammagrama mostró que el 57.3% de la población estudiada tenían captación a nivel de cuello, 14.7% a nivel de pulmón y 2.7% en mediastino, 50.7% de los pacientes tenía una respuesta dinámica por ATA con respuesta excelente y el resto mostraba persistencia de enfermedad, 60% de la población tenía anticuerpos antitiroglobulina positivos. Previo a la terapia con yodo radioactivo 60% de los pacientes tenían una tiroglobulina estimulada < 10 ng/ml. Después de la terapia ablativa con radioyodo

solo 36% de los pacientes permanecían con anticuerpos antitiroglobulina positivos, 58.7% mostraron un rastreo corporal con gammagrama negativo, y únicamente 5.3% de los pacientes con tiroglobulina < 10 ng/ml preablativa con estímulo presentaron persistencia de enfermedad, el resto tuvieron remisión y de acuerdo con el riesgo dinámico por ATA mostraron una respuesta excelente posterior a la terapia con yodo radioactivo.

Conclusión: Una tiroglobulina preablativa < 10 ng/ml predice un buen pronóstico y periodo libre de enfermedad en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; con este resultado se pudo demostrar la hipótesis planteada al inicio del estudio y también se obtuvieron resultados similares a los publicados por otros autores. Con esto igual se debe resaltar que debiera ampliarse el uso de la tiroglobulina estimulada preablativa como parte del manejo y seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, ya que su uso aún es limitado con fines de predicción de recidiva de enfermedad.

Palabras clave: Cáncer diferenciado de tiroides, Tiroglobulina con estímulo, terapia ablativa con yodo radioactivo

2. ANTECEDENTES

El cáncer diferenciado de tiroides es una neoplasia con buen pronóstico posterior a tratamiento, no se cuenta con una estadística exacta y reciente en nuestro país, sin embargo, según el Instituto Nacional de Cancerología reportó que en el año 2002 se diagnosticaron 1937 casos de cáncer de tiroides con una relación hombre – mujer de 4.4:1, ese mismo año se reportaron 460 muertes por cáncer de tiroides para una tasa de mortalidad de 0.4 por 100,000 habitantes¹. La incidencia anual es de 0.5 – 10 por 100 000 y representa del 1 – 3% de todas las neoplasias malignas y es el 90% de los tumores endocrinos malignos. Según los reportes de la Asociación Americana de Tiroides para el año 2016 se diagnosticaron aproximadamente 64,000 nuevos casos de cáncer de tiroides comparado con la aparición de otras neoplasias más comunes como cáncer de mama y colon².

Las variantes papilar y folicular representan >90% del total de cánceres de tiroides diferenciados¹⁰, de los cuales 88% representan al cáncer papilar y 9% a la variante folicular¹¹. En la actualidad se han buscado estrategias de seguimiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides para evaluar la respuesta al tratamiento quirúrgico y ablativo, una forma de seguir a pacientes con cáncer de tiroides de manera bioquímica es a través de la medición de Tiroglobulina; la cual es una glucoproteína de aproximadamente 660 KDa⁴ y es producida exclusivamente por las células foliculares tiroideas con una vida media de aproximadamente 65 horas (3 días) y su procesamiento es regulado directamente por la Hormona estimulante de la tiroides⁵, es importante mencionar que los niveles de tiroglobulina son proporcionales al volumen de tejido tiroideo (1 gr de masa tiroidea = 1 ng/mL de tiroglobulina⁵), debido a lo anterior es de esperar que pacientes que muestran remanente tumoral (persistencia y/o metástasis) o recidiva del cáncer de tiroides muestren elevación permanente de Tiroglobulina; dicho de otra manera, la tiroglobulina nos sirve como una herramienta para evaluar intencionadamente actividad tumoral. Los niveles séricos de tiroglobulina también están influenciados directamente por la presencia de anticuerpos antitiroglobulina ya que su unión de estos a la proteína resulta en niveles falsamente bajos de tiroglobulina⁶, por lo cual su medición de estos anticuerpos es crucial al momento de la evaluación de respuesta a la

tiroidectomía y que además su disminución progresiva nos habla de curación de cáncer de tiroides.

La Asociación Americana de Tiroides propone un modelo o algoritmo para tratar de predecir el pronóstico del paciente con cáncer de tiroides, con lo cual clasifica a los pacientes en el posoperatorio inmediato en tres grupos: Riesgo bajo, intermedio o alto de acuerdo a los hallazgos histopatológicos y variedad del cáncer⁷; posteriormente en el seguimiento de estos pacientes vuelve a reclasificarlos de acuerdo a la respuesta que han mostrado tras el manejo quirúrgico y/o ablativo para predecir mortalidad, y es así como el paciente se clasifica en respuesta o riesgo dinámico: Excelente respuesta, Respuesta bioquímica incompleta, Respuesta estructural incompleta, Respuesta indeterminada^{7,9} y es aquí donde cobra relevancia los niveles séricos de tiroglobulina pues su medición en conjunto con otros parámetros bioquímicos y de gabinete clasificarán al paciente en los cuatro grupos previamente comentados con el objetivo de reconocer a los pacientes que se beneficiarían con un manejo complementario con yodo radioactivo. En la clasificación previa también son importantes los niveles de tiroglobulina estimulada^{4,5,7}, la cual es el resultado de la administración de administración de rhTSH (Hormona estimulante de la tiroides recombinante) o de la suspensión del tratamiento con levotiroxina o liotironina para evitar la supresión de los niveles de TSH⁴ la cual está implicada directamente en la síntesis de tiroglobulina a nivel de las células foliculares. Por último, es importante mencionar que, aunque no menos importante la AJCC también propuso una estadificación de cáncer diferenciado de tiroides de acuerdo con el tamaño del tumor, invasión a ganglios o metástasis a distancia^{7,9}, sin embargo, en el seguimiento de los pacientes esta clasificación no muestra tanta relevancia ya que permanece estática a través del tiempo.

En nuestro estudio se intentará identificar los niveles de tiroglobulina estimulada preablativa en nuestra población que predigan persistencia de actividad tumoral; el uso de tiroglobulina y los cortes o niveles séricos estándar que se utilizan actualmente se remontan del estudio que realizó Brassard y colaboradores en 2011, en el cual se determinó que los niveles de tiroglobulina sin estímulo de <0.27 ng/ml y <1.4 ng/ml con estímulo por TSH se relacionan con un buen pronóstico y muy bajo riesgo de recidiva o persistencia de cáncer diferenciado de tiroides con alto valor predictivo negativo¹⁵. De acuerdo a lo anterior en

distintos estudios realizados en diferentes países como Francia, Bélgica, China y Canadá se han determinado otros puntos de corte, específicamente con niveles de tiroglobulina estimulada preablative que se relacionan con recidiva/persistencia de actividad tumoral, por ejemplo; Yang y colaboradores en su estudio, observaron que los pacientes con Tg estimulada (definida con niveles de TSH >30 $\mu\text{UI/ml}$) < 1 ng/ml presentaron un pronóstico favorable de remisión de enfermedad sin embargo 1.18% de su población estudiada con Tg estimulada entre 1 – 10 ng/ml presentaron persistencia de enfermedad estructural y después del análisis estadístico del estudio encontraron que valores de tiroglobulina con estímulo ≥ 26.75 ng/ml diferenciaban a pacientes con persistencia de enfermedad estructural de aquellos con un menor valor y que presentaban una respuesta excelente al tratamiento de la enfermedad¹⁴; en otro estudio, Orlov y colaboradores que se enfocaron en el uso de Tg estimulada preablative como un criterio de riesgo para la aplicación de yodo radioactivo en pacientes clasificados como riesgo bajo a intermedio, observaron que los pacientes con Tg con estímulo < 1 $\mu\text{g/L}$ no requerían aplicación de RAI y presentaban un buen pronóstico sin recidiva o persistencia de enfermedad comparado con aquellos que tenían niveles de Tg estimulada > 5 $\mu\text{g/L}$ y que requerían de aplicación de radioyodo^{12,13}. Finalmente uno de los estudios más recientes que estudiaron específicamente el uso de Tg estimulada preablative como marcador de recidiva o persistencia de cáncer diferenciado de tiroides, concluyeron que aquellos pacientes con niveles de tiroglobulina preablative con estímulo < 10 $\mu\text{g/L}$ y específicamente aquellos con ≤ 2 $\mu\text{g/L}$ presentaron un alto valor predictivo negativo de persistencia de enfermedad no así para aquellos con niveles mayores a 10 $\mu\text{g/L}$ ⁸. Con la información comentada previamente, la guía ATA de 2015 hace recomendaciones en la toma de decisiones de pacientes con tiroglobulina estimulada preablative en indicar RAI en pacientes con niveles de tiroglobulina estimulada > 5 ng/ml y se comenta acerca de que los pacientes con niveles de Tg preablative con estímulo < 1 ng/ml se correlaciona con un buen pronóstico y alto VPN de persistencia de enfermedad⁷.

3. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tiroglobulina estimulada sirve como parte de la evaluación de respuesta a tratamiento en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; sin embargo existen pocos estudios en los cuales se utilice como método de predicción de recidiva o persistencia de actividad tumoral previo a la administración de Yodo radioactivo, algunos autores y estudios europeos muestran que los niveles de tiroglobulina estimulada preablative ≤ 2 e incluso ≤ 10 $\mu\text{g/L}$ predicen una baja recurrencia de enfermedad⁸; comparado con otros estudios que determinaron niveles $< 1 - 1.4$ $\mu\text{g/L}$ ^{12,13,14,15} como predictores de curación y baja recurrencia o recidiva de cáncer de tiroides, a pesar de ello no se cuenta con estudios en nuestra población que estandaricen los niveles de tiroglobulina estimulada como un método de predicción para recidiva o persistencia de actividad tumoral de forma preablative.

Con base en lo anterior nuestra pregunta de investigación es:

¿Cuál es el valor de tiroglobulina estimulada preablative en pacientes con cáncer diferenciado que se asocian a un mayor riesgo de persistencia de actividad tumoral?

4. JUSTIFICACIÓN

La tiroglobulina estimulada preablative es un método que recientemente se está tratando de utilizar como una herramienta de predicción de riesgo de persistencia de actividad tumoral en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; sin embargo aún no se cuenta con niveles séricos estandarizados de tiroglobulina estimulada en nuestra población que predigan el riesgo de persistencia de actividad tumoral previo a la terapia ablative con yodo radioactivo; por lo tanto en este estudio se pretende evaluar los niveles de tiroglobulina estimulada previo a la aplicación de radioyodo que demuestren predicción de dicho riesgo. Los resultados contribuirán a perfilar de manera más adecuada a aquellos pacientes con mayor riesgo de persistencia y con ello establecer estrategias para un seguimiento y tratamiento oportuno de la actividad tumoral residual.

5. HIPÓTESIS

Si la tiroglobulina estimulada previa a la dosis adyuvante o terapéutica en pacientes posoperados de tiroidectomía es útil como indicador de respuesta terapéutica, entonces aquellos pacientes con tiroglobulina preablative < 10 µg/L tendrán una respuesta excelente con base en la escala de respuesta dinámica propuesta por la Asociación Americana de Tiroides a los 6 meses de administrada la dosis de radioyodo.

6. OBJETIVOS

6.1 Objetivo general

- Evaluar los niveles de tiroglobulina estimulada preablative y su asociación con la respuesta del paciente a la dosis de radioyodo.

6.2 Objetivos específicos

- Documentar la actividad de radioyodo proporcionada a los pacientes
- Estratificar a los pacientes con base en las escalas AJCC y ATA
- Comparar los niveles de tiroglobulina pre ablative y a los 6 meses de proporcionada la dosis de radioyodo
- Evaluar la condición de actividad tumoral posterior al tratamiento con radioyodo
- Identificar el nivel de tiroglobulina estimulada preablative asociado a persistencia de actividad tumoral

7. METODOLOGÍA

7.1 Tipo y diseño de estudio

Se trata de un estudio observacional, descriptivo, transversal y retrospectivo

7.2 Población

Se trabajó con expedientes de pacientes con diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides con antecedente de tiroidectomía, que hayan recibido terapia ablative con yodo radioactivo posterior a la cirugía y que lleven seguimiento regular en la clínica de tiroides del servicio de endocrinología del Hospital General de México “Dr. Eduardo Liceaga”.

7.3 Tamaño de la muestra

El tamaño de muestra se calculó mediante el método de estimación de una proporción, con un nivel de confianza del 95% y un poder estadístico del 50% y error delta de 0.05.

$$\text{Fórmula: } n = \frac{Z\alpha^2 * p * q}{e^2}$$

Donde: $Z\alpha^2$: nivel de confianza $(1.96)^2$

p: proporción

q: probabilidad de fracaso

e^2 : margen de error

7.4 Criterios de inclusión, exclusión y eliminación

Criterios de inclusión:

- Pacientes que tengan diagnóstico de cáncer diferenciado de tiroides
- Que hayan recibido tratamiento con tiroidectomía
- Que hayan recibido terapia ablativa previa con I131 de acuerdo a clasificación ATA
- Que cuenten con riesgo dinámico posterior a la terapia con I131
- Expediente clínico completo
- Reciban atención en Hospital General de México
- Que lleven seguimiento regular en la clínica de tiroides.

7.5 Criterios de exclusión:

- Pacientes con cáncer medular o poco diferenciado de tiroides
- Con expediente incompleto
- Pacientes con seguimiento irregular

7.6 Definición de las variables

Tabla de operacionalización de las variables

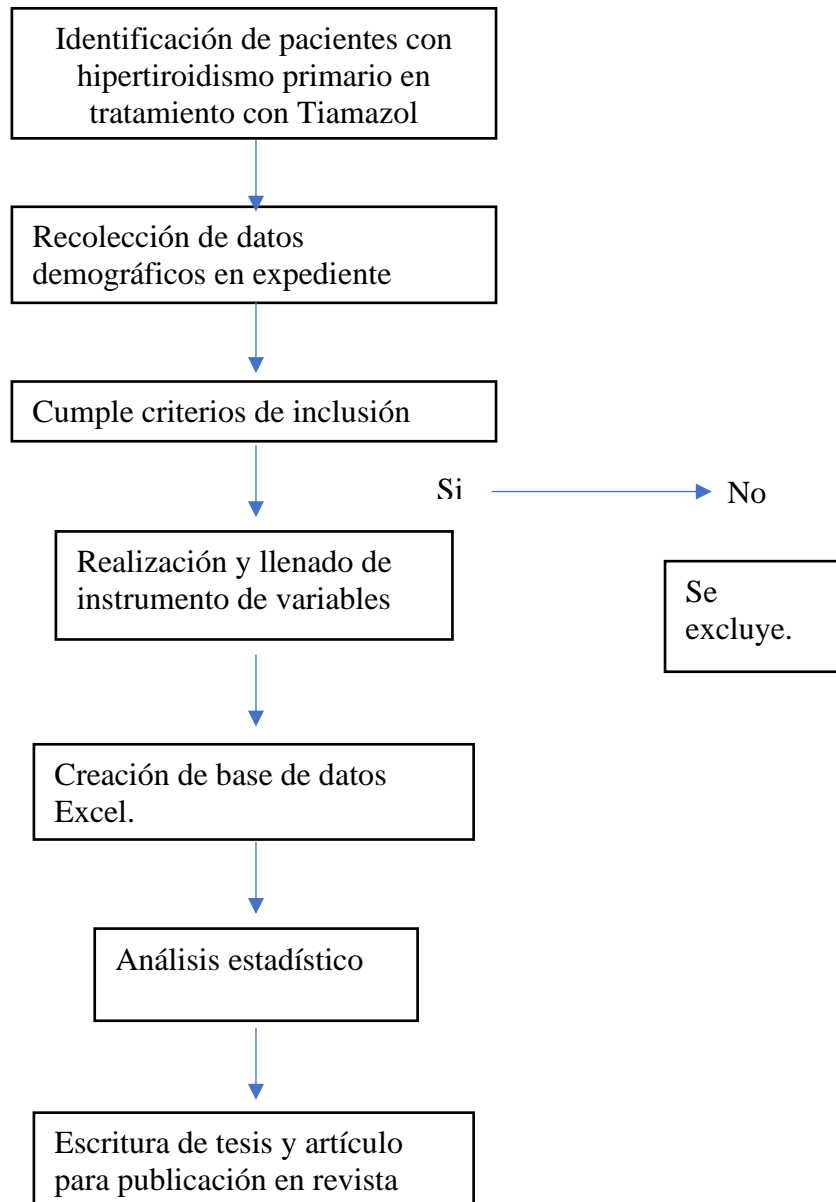
Variable	Definición	Tipo de Variable	Escala de Medición	Valores
Variable Independiente				
Riesgo ATA	Predicción del riesgo de persistencia o recidiva de cáncer diferenciado de tiroides posterior a tiroidectomía	Cualitativo	Ordinal	Riesgo bajo Riesgo Intermedio Riesgo alto

<p>Estadio AJCC</p>	<p>Sistema de estadificación que predice riesgo de mortalidad en cáncer diferenciado de tiroides que clasifica a los pacientes de acuerdo a características del tumor, invasión a ganglios linfáticos y metástasis regionales o a distancia</p>	<p>Cualitativo</p>	<p>CORRECCIÓN Ordinal</p>	<p>Estadio I Estadio II Estadio III Estadio IV a Estadio IV b</p>
<p>Tipo de dosis de radioyodo</p>	<p>Número de dosis de yodo radioactivo (I131) que ha recibido el paciente a lo largo del tiempo</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Ablativa Adjuvante Terapéutica</p>
<p>Variedad Histológica</p>	<p>Características del tejido posterior a revisión en el microscopio relacionado a composición y estructura de las células</p>	<p>Cualitativa</p>	<p>Nominal</p>	<p>Carcinoma papilar con variantes: Células altas, células columnares, variante <i>Hobnail</i>, Cribiforme – morular Carcinoma folicular de tiroides con variantes: Encapsulado, mínimamente invasivo,</p>

				pobrement diferenciado, oncocítico
Dosis I 131 proporcionada	Cantidad de yodo radioactivo administrada al paciente	Cuantitativa	Continua	Milicurios (mCi)
Nivel de Tiroglobulina en suero	Presencia en suero de tiroglobulina en pacientes con seguimiento por cáncer diferenciado de tiroides	Cuantitativa	Continua	ng/dL
Variable Dependiente				
Respuesta Dinámica	Respuesta de la enfermedad evaluada en el seguimiento del paciente con cáncer diferenciado de tiroides posterior a tiroidectomía +/- aplicación de yodo radioactivo de acuerdo a parámetros bioquímicos (niveles séricos de TSH, tiroglobulina, tiroglobulina estimulada) o de gabinete (ultrasonido de cuello, rastreo corporal con	Cualitativo	Nominal	Respuesta Excelente Respuesta bioquímica incompleta Respuesta estructural incompleta Respuesta indeterminada

	gammagrama, PET CT con 18FDG)			
--	-------------------------------------	--	--	--

7.7 Procedimientos



7.8 Análisis estadístico

Se realizó un análisis bivariado mediante prueba de chi cuadrada; se calculó sensibilidad, especificidad, valores predictivos y análisis mediante curvas ROC. Se tomó como estadísticamente significativos todos aquellos valores con $p < 0.05$

8. Aspectos éticos y de bioseguridad

CONSIDERACIONES ETICAS

Este protocolo ha sido diseñado con base a los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos, adoptada por la 18ª Asamblea Médica Mundial de Helsinki, Finlandia, junio 1964 y enmendado por la 29ª Asamblea Médica Mundial de Tokio, Japón, octubre de 1975, 35ª Asamblea Médica Mundial Venecia Italia, octubre 1983, 41ª Asamblea Médica Mundial de Hong Kong, septiembre 1989, 49ª Asamblea General Somerset West Sudáfrica, octubre 1966 y la 52ª Asamblea General de Edimburgo, Escocia, octubre 2000.

Solo es un estudio observacional y descriptivo, sin embargo, se mantiene estricta confidencialidad de los datos utilizados por los investigadores además que los pacientes no serán sometidos a riesgos o pruebas experimentales que puedan influir en su estado de salud. Por lo anterior no se considera necesaria la solicitud a comité de ética, ni elaboración de carta de consentimiento informado.

9. Resultados

En la tabla 1 se muestran las características demográficas de la población; se estudiaron un total de 75 pacientes 90.7% fueron mujeres y 9.3% hombres con una media de edad de 46.15 años. Como se observa en la tabla 1 la mayoría de los pacientes (70.3%) tenían un riesgo ATA intermedio; 55 de ellos (73.3%) estaban en estadio AJCC I, el tipo histológico que más predominó fue el cáncer papilar variedad clásica (84%); entre los pacientes el 70.3% tenía antecedente de administración de yodo radioactivo y su rastreo corporal con gammagrama

mostró que el 57.3% (43) de la población estudiada tenían captación a nivel de cuello, 14.7% (11) a nivel de pulmón y 2.7% (2) en mediastino (Figura 1).

TABLA 1. CARACTERÍSTICAS DEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN

	Frecuencia	Porcentaje	Promedio de edad
MUJER	68	90.7%	
HOMBRE	7	9.3%	
TOTAL	75	100%	46.15 (13.713 DE)
CARACTERÍSTICAS DE LA POBLACIÓN			
	FRECUENCIA	PORCENTAJE	
RIESGO ATA	Bajo	8	10.7%
	Intermedio	53	70.7%
	Alto	14	10.7%
ESTADIO AJCC	I	55	73.3%
	II	15	20%
	III	1	1.3%
	IV	4	5.3%
TIPO HISTOLÓGICO	Papilar	63	84%
	Folicular	1	1.3%
	Papilar y folicular	11	14.7%
RAI PREVIO	Si	53	70.7%
	No	22	29.3%
RASTREO PREVIO	Negativo	19	25.3%
	Cuello	43	57.3%
	Pulmón	11	14.7%
	Mediastino	2	2.7%
RIESGO DINÁMICO	Respuesta	38	50.7%
	Excelente	10	13.3%
	Bioquímica incompleta	24	32%
	Estructural incompleta	3	4%
	Indeterminada		
RECIDIVA	Si	33	44%
	No	42	56%
ENFERMEDAD ESTRUCTURAL	Si	52	69.3%
	No	23	30.7%
LOCALIZACIÓN	Ninguna	23	30.7%
	Lecho tiroideo	26	34.7%
	Ganglios	11	14.7%
	Metástasis	15	20%
ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA	Positivos	45	60%
	Negativos	30	40%

En el seguimiento y respuesta a la terapia quirúrgica y/o ablativa previa solo 38 (50.7%) pacientes de la población tenía una respuesta dinámica excelente, 24 (32%) respuesta estructural incompleta, 10 (13.3%) bioquímica incompleta y 3 (4%) una respuesta indeterminada (Figura 2);

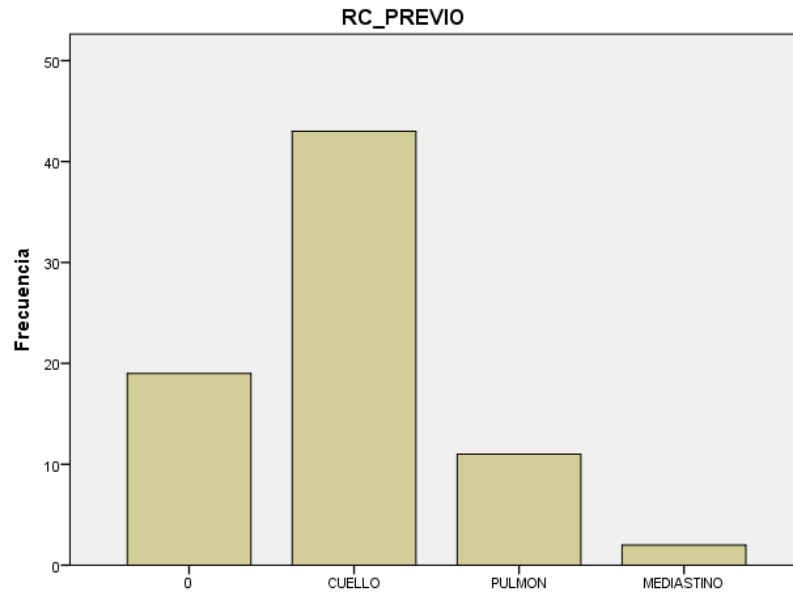


Figura 1. Rastreo corporal con gammagrama preablativo

En 33 (44%) pacientes se presentó recidiva de la enfermedad y 69.3% (52) presentaban enfermedad estructural presente previo a la dosis ablativa con yodo, la localización más común fue en lecho tiroideo 34.7% (26), metástasis en 20% (15) y 14.7% (11) en ganglios de cuello. A nivel bioquímico el 60% (45) de la población tenía anticuerpos antitiroglobulina positivos.

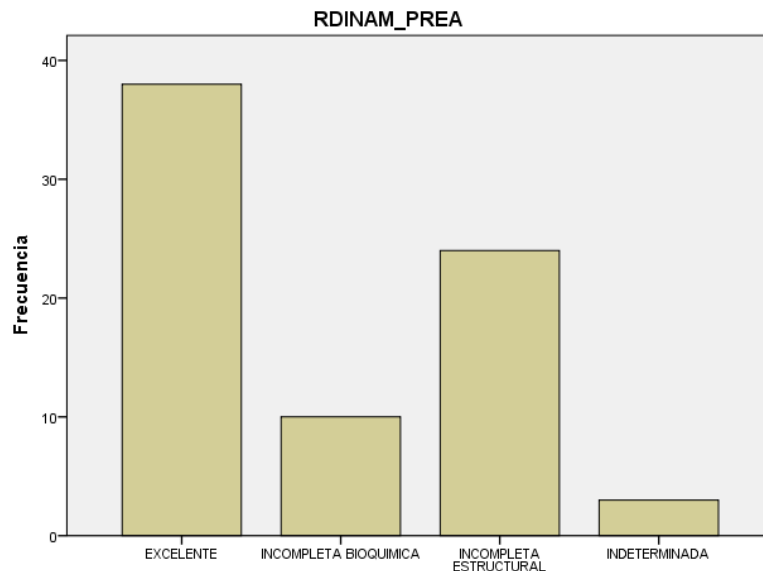


Figura 2. Riesgo dinámico de pacientes con terapia quirúrgica y/o ablativa previa

En la figura 3 se muestra la dosis de yodo administrada a los pacientes, el 41.3% de pacientes recibió 100 mCi, 40% 150 mCi, 9.4% 30 mCi y 9.3% 200 mCi como terapia ablativa.

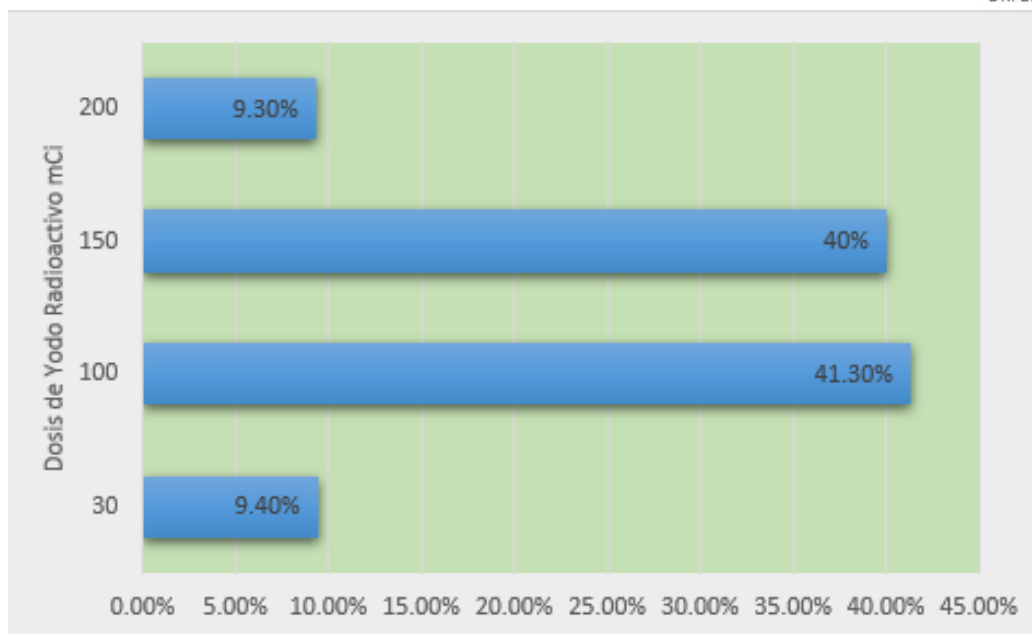


Figura 3. Dosis de yodo radioactivo administrado

Después de la terapia con yodo radioactivo el 64% (48) de pacientes mostró anticuerpos antitiroglobulina negativos en suero a los 6 meses de seguimiento y persistieron positivos en 36% (27), el ultrasonido de cuello control fue negativo en 80% (60) de la población.

TABLA 3. RESPUESTA POSTERIOR A ADMINISTRACIÓN DE RADIOYODO

		Frecuencia	Porcentaje
ANTICUERPOS ANTITIROGLOBULINA	Positivos	27	36%
	Negativos	48	64%
ULTRASONIDO DE CUELLO	Positivo	15	20%
	Negativo	60	80%

Parte de la evaluación de seguimiento posterior a RAI a los 6 meses fue con rastreo corporal total con gammagrama; en la figura 4 se muestra que 58.7% (44) de pacientes no tuvieron evidencia de enfermedad estructural, por otro lado, los pacientes con estudio de gammagrama positivo mostraron evidencia de enfermedad principalmente a nivel de cuello en 22.7% (17), 13.3% (10) en pulmón y 5.3% (4) en mediastino.

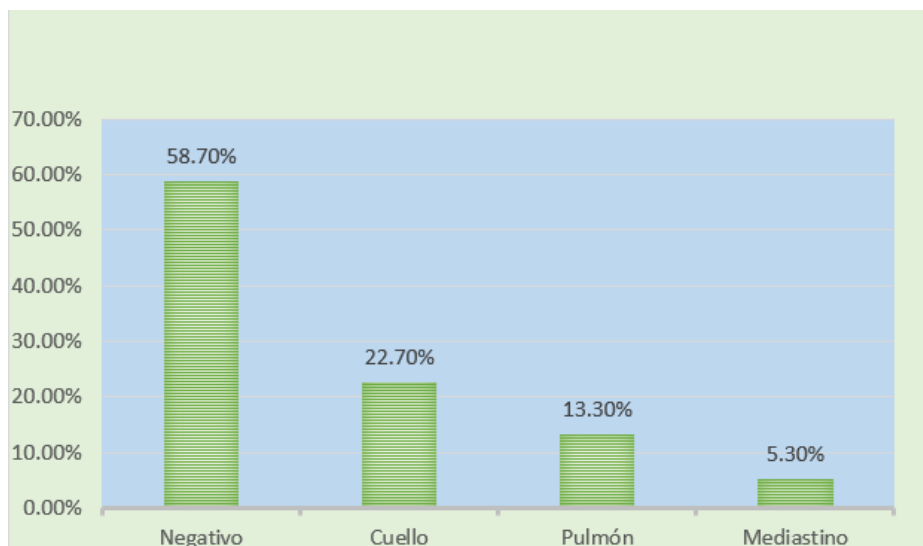


Figura 4. Rastreo corporal por gammagrama post RAI

Respecto a la respuesta bioquímica con niveles de tiroglobulina después de la terapia ablativa con radioyodo, se observó que 51 pacientes mostraron remisión por tiroglobulina sin estímulo (suprimida, administración de levotiroxina), lo cual coincidió con la misma cantidad de pacientes que tuvieron remisión determinada por tiroglobulina preablativa (con estímulo, niveles séricos de TSH > 30 μ UI/L, media de 79.04 Tabla 5) y los 24 pacientes restantes tuvieron persistencia de la enfermedad (Tabla 4).

TABLA 4. RESPUESTA POST RAI POR TIROGLOBULINA

		N	Media	Desviación estándar
TIROGLOBULINA SIN ESTÍMULO	Remisión	51	3.168	18.739
	Persistencia	24	95.5121	350.97642
TIROGLOBULINA PREABLATIVA	Remisión	51	40.0371	216.6764
	Persistencia	24	930.89	1677.84241

10.

TABLA 5. TSH Y TIROGLOBULINA SIN ESTÍMULO PRE Y POST ABLATIVA

	Media	Desviación Estándar
TSH PREABLATIVA	79.0425	53.24252
TIROGLOBULINA SIN ESTÍMULO PREABLATIVA	27.4323	110.87195
TSH POST ABLATIVA	1.0168	2.135876
TIROGLOBULINA SIN ESTÍMULO POST ABLATIVA	32.7181	201.00978

De acuerdo a los resultados anteriores, tanto la respuesta bioquímica (niveles séricos de tiroglobulina, sin estímulo y con estímulo preablativa, sin estímulo post

ablative Tabla 5 y los anticuerpos antitiroglobulina) y estructural con gammagrama (Figura 4) y ultrasonido de cuello (Tabla 3) se determinó que 68% (51) de los pacientes presentaron remisión de la enfermedad (respuesta excelente); mientras que el 32% (24) restante persistieron con la enfermedad (respuesta bioquímica incompleta, estructural incompleta o indeterminada), tal como se muestra en la figura 5.

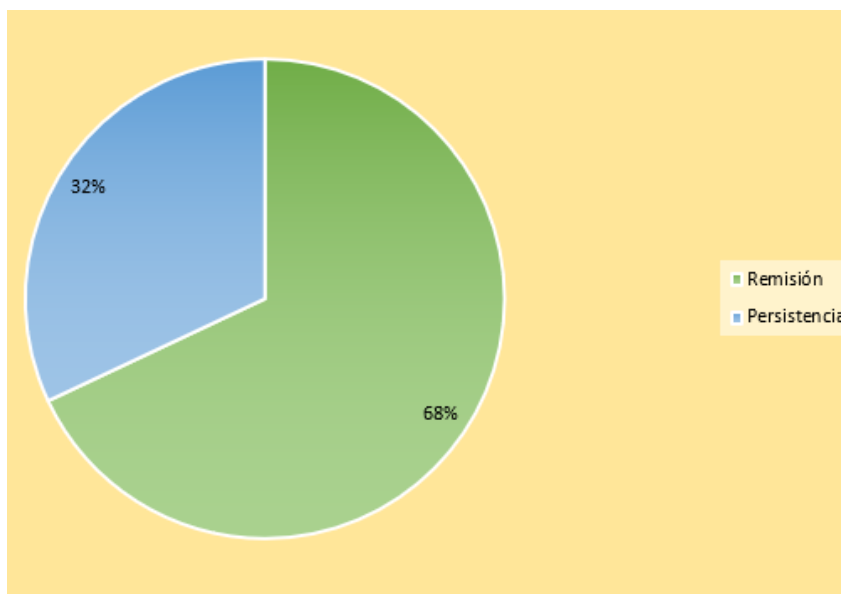


Figura 5. Condición post ablativa (Remisión/Persistencia) de enfermedad

Finalmente, en la tabla 6 vemos la correlación entre valor sérico de tiroglobulina preablativa y remisión o persistencia de enfermedad, se observó que 45 (60%) de los pacientes tenían una tiroglobulina estimulada preablativa < 10 ($\mu\text{UI/L}$), de los cuales 41 (54.66%) mostraron remisión; sin embargo, 4 de estos pacientes persistió con enfermedad al seguimiento a 6 meses.

TABLA 6. Pacientes con remisión o persistencia a los 6 meses acorde a tiroglobulina preablativa

	N	Porcentaje	Remisión	Persistencia post ablativa
Tiroglobulina preablativa ($\mu\text{UI/L}$)				
< 10	45	60%	41 (54.66%)	4 (5.33%)
> 10	30	40%	10 (13.33%)	20 (26.66%)
		Media		Desviación Estándar
Tiroglobulina preablativa ($\mu\text{UI/L}$)		325.11		1040.06148

Debido a lo anterior, en la tabla 7 se analizaron las características de los pacientes con persistencia de enfermedad con tiroglobulina estimulada preablativa <10 ($\mu\text{UI/L}$), se observó que todos los pacientes fueron mujeres (4),

la edad promedio fue de 51.75 años, el riesgo ATA pre RAI fue intermedio en 3 (4%) pacientes, y alto en 1 (1.33%) paciente; 2 (2.66%) pacientes tuvieron estadio AJCC I y 2 AJCC II. Histológicamente los 4 pacientes tuvieron cáncer papilar variedad clásica, la dosis promedio de yodo radioactivo que recibieron los pacientes fue de 162.5 mCi; el riesgo dinámico preablativo fue respuesta estructural incompleta en 3 (4%) pacientes y respuesta indeterminada en 1 (1.33%) paciente, los 4 pacientes tuvieron enfermedad estructural detectada preablativa. En el seguimiento post ablativo todos mostraron captación de radiofármaco en el gammagrama post RAI 2 pacientes a nivel de cuello y 2 a pulmón; la tiroglobulina post RAI fue <0.2 en 2 pacientes y > 0.2 en los 2 pacientes restantes; así como los anticuerpos antitiroglobulina fueron positivos en 2 pacientes post RAI.

TABLA 7. Características de pacientes con persistencia de enfermedad y Tiroglobulina < 10

	Frecuencia	Porcentaje	Promedio	Desviación Estándar
Género				
Mujer	4	5.33%		
Hombre	0			
Edad				
< 55	3	4%	51.75	13.9612559
> 55	1	1.33%		
Riesgo ATA				
Intermedio	3	4%		
Alto	1	1.33%		
Estadio AJCC				
I	2	2.66%		
II	2	2.66%		
Tipo Histológico				
Papilar	4	5.33%		
Dosis de Yodo Radioactivo (mCi)				
100	1	1.33%	162.5	47.8713554
150	1	1.33%		
200	2	2.66%		
Rastreo corporal preablativo				
Negativo	1	1.33%		
Cuello	1	1.33%		
Pulmón	2	2.66%		
Riesgo Dinámico				
Estructural incompleta	3	4%		
Indeterminada	1	1.33%		
Enfermedad estructural				
Si	4 (2 lecho tiroideo, 1 gánглиos y 1 metástasis)	5.33%		

No	0			
Rastreo post RAI				
Cuello	2	2.66%		
Pulmón	2	2.66%		
Tiroglobulina sin estímulo post RAI	2 (>0.2)		0.25	0.26153394
	2 (<0.2)			
Anticuerpos antitiroglobulina				
Positivos	2	2.66%		
Negativos	2	2.66%		

Se analizó por curvas de ROC el punto de corte de tiroglobulina estimulada preablativa como predictor de remisión o persistencia de enfermedad y se determinó que la Tg < 10 ng/ml mostraba una buena correlación con remisión de la enfermedad con un Área Bajo la Curva (AUC) de 0.902, intervalo de confianza del 95% (Tabla 8; Figura 6).

También se realizó la prueba de Chi cuadrada para los pacientes con anticuerpos antitiroglobulina positivos, ya que podía representar un sesgo para el análisis de resultados; sin embargo, se determinó que no representaron un artefacto que afectara los resultados de la población estudiada (.000 correlación .49 (P 0.00)).

TABLA 8. Análisis por ROC

Área	Error estándar	Significación asintótica	95% de intervalo de confianza asintótico	
			Límite inferior	Límite superior
.902	.034	.000	.835	.969

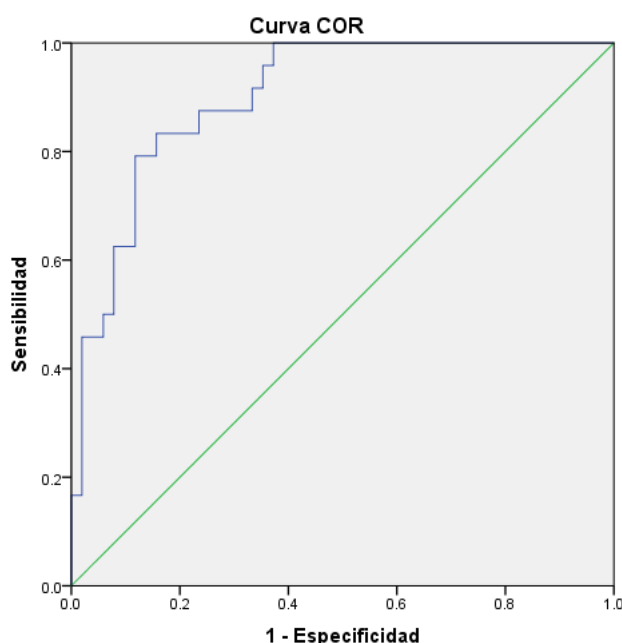


Figura 6. Curva ROC y AUC para predicción de remisión de enfermedad

10. Discusión

En la actualidad existen escalas para estadificar el cáncer diferenciado de tiroides como AJCC TNM⁹, recientemente en 2015 la ATA publicó la guía donde se evalúa la respuesta a la terapia quirúrgica o ablativa en pacientes con cáncer diferenciado de tiroides y respuesta que mantienen a lo largo del tiempo; se ha intentado en distintos estudios poner a la tiroglobulina estimulada como una herramienta de predicción de recidiva de enfermedad, por tanto en este estudio se observó a pacientes con tiroglobulina estimulada preablativa y se correlacionó después del análisis por curvas ROC que los niveles de esta proteína <10 ng/ml predicen buen pronóstico y periodo libre de enfermedad o recidiva a los 6 meses de seguimiento de los pacientes; además de que esto también confirió que estos pacientes después de la terapia ablativa mostraran una Respuesta Excelente de acuerdo a la respuesta dinámica de seguimiento propuesta por la ATA 2015⁷.

Este punto de corte de nivel de tiroglobulina con estímulo (Tgs) < 10 ng/ml ya había sido reportado en estudios de otros autores como Yang¹⁴, Brassard¹⁵ y Rosario et al.¹⁶, sin embargo, es importante comentar que estos autores mostraron que incluso pacientes con niveles de Tgs entre 1 – 10 ng/ml tuvieron recidiva de enfermedad en el seguimiento; este es un limitante en nuestro estudio ya que el tiempo de observación de los pacientes fue únicamente 6 meses posterior a la terapia ablativa; además en esos estudios como el de Yang et al.¹⁴, se concluyó que tenían mejor pronóstico hasta un 92.6% aquellos pacientes con tiroglobulina estimulada <1 ng/ml y un 99% aquellos pacientes con Tgs <1.4 ng/ml en el estudio de Brassard et al.¹⁵, el tiempo de aparición de recidiva fue en promedio 2 años y se debe tomar en cuenta que la mayoría de las recidivas de enfermedad pueden aparecer incluso 5 años posteriores a la terapia quirúrgica o ablativa.

Por otro lado; en nuestro estudio 4 (5.33%) pacientes que tuvieron tiroglobulina con estímulo < 10 ng/ml presentaron recidiva de la enfermedad con aparición de metástasis a nivel de cuello y pulmón a los 6 meses de seguimiento, en el análisis de estos pacientes se observó que predominó el sexo femenino, su estadio por

AJCC fue II como máximo, sin embargo el riesgo ATA fue intermedio y alto, todos los pacientes tenían un rastreo corporal preablativo positivo; la respuesta dinámica de los 4 pacientes era estructural incompleta (3) e indeterminada (1) y el tipo histológico fue carcinoma papilar variedad clásica. Las características mencionadas de los pacientes podrían explicar que el riesgo de recidiva era alto, por riesgo ATA, rastreo previo positivo y una respuesta dinámica con persistencia de la enfermedad; en el estudio de Brassard¹⁵ y Prior-Sánchez et al.²⁰, también observaron que parte de la población de estudio con niveles de tiroglobulina con estímulo que consideraron predictores de remisión (<1.4 y < 3.65 ng/ml respectivamente) presentaron recidiva de la enfermedad; las características de éstos pacientes fueron similares a la de nuestros pacientes, sin embargo, solo en el estudio de Prior-Sánchez²⁰ se consideró el riesgo ATA como otro factor determinante en la evolución y nuevamente el estudio tuvo una duración y observación mayor a la nuestra.

Otras limitantes que encontramos en nuestro estudio fue en primer lugar el tipo de estudio, ya que la mayoría de los estudios realizados con uso de tiroglobulina estimulada han sido prospectivos, a comparación del nuestro que fue retrospectivo así como el de Prior-Sánchez et al.²⁰, también es importante mencionar que todos los estudios excluyeron a los pacientes que tenían anticuerpos antitiroglobulina positivos ya que pueden tener implicaciones en sesgos de resultados de los niveles de tiroglobulina en suero; a pesar de ello en nuestro estudio después del análisis estadístico de pacientes de nuestra población con anticuerpos positivos, se determinó por prueba de Chi cuadrada que no representaba un artefacto o factor que alterara o interfiriera en la búsqueda de resultados del estudio, una explicación a este comportamiento del marcador tumoral podría ser el que dichos pacientes presentaban niveles mayores de tiroglobulina, no obstante reconocemos que es factible que ello pudiera influir en el punto de corte para efecto predictor, a considerar en otros estudios con un número mayor de pacientes y con perfil prospectivo.

Por último es importante agregar que la tiroglobulina con estímulo no solo puede ser un predictor de persistencia o recidiva de cáncer papilar de tiroides, sino que también distintos autores principalmente Orlov et al.¹³, demostraron que los

pacientes con Tgs <1 ng/ml independientemente del riesgo o resto de estratificación por escalas, son pacientes que incluso podrían no ser manejados con Radioyodo y solamente basta con el manejo quirúrgico, así como las dosis de RAI pueden ser de 30 mCi en pacientes con Tgs de 1 a 5 ng/ml; por lo que son líneas de investigación que deben ser estudiadas posteriormente para creación de algoritmos de tratamiento.

11. Conclusión

Una tiroglobulina preablativa < 10 ng/ml predice un buen pronóstico y periodo libre de enfermedad en el seguimiento de pacientes con cáncer diferenciado de tiroides; con este resultado se pudo demostrar la hipótesis planteada al inicio del estudio y también se obtuvieron resultados similares a los publicados por otros autores. Con esto igual se debe resaltar que debiera ampliarse el uso de la tiroglobulina estimulada preablativa como parte del manejo y seguimiento de los pacientes con cáncer diferenciado de tiroides, ya que su uso aún es limitado con fines de predicción de recidiva de enfermedad.

12. Referencias

1. Granados M et al. Cáncer Diferenciado de la Tiroides: Aspectos Generales. *Cancerología* 2009;4, 65 - 71.
2. American Thyroid Association. 2016. Cancer de Tiroides (de tipo Papilar y folicular). 11/06/2020, de ATA Sitio web: <https://www.thyroid.org/cancer-de-tiroides/>
3. Citterio, C.E., Targovnik, H.M. & Arvan, P. The role of thyroglobulin in thyroid hormonogenesis. *Nat Rev Endocrinol* 15, 323–338 (2019).
4. Prpić M, Franceschi M, Romić M, Jukić T, Kusić Z. Thyroglobulin As A Tumor Marker In Differentiated Thyroid Cancer - Clinical Considerations. *Acta Clin Croat.* 2018;57(3):518-527.
5. Indrasena BS. Use of thyroglobulin as a tumour marker. *World J Biol Chem.* 2017;8(1):81-85.

6. Jo K, Lim DJ. Clinical implications of anti-thyroglobulin antibody measurement before surgery in thyroid cancer. *Korean J Intern Med.* 2018;33(6):1050-1057.
7. Haugen BR, Alexander EK, Bible KC, et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016;26(1):1-133.
8. Spaas M, Decallonne B, Laenen A, Billen J, Nuyts S. Prognostic Value of Stimulated Thyroglobulin Levels at the Time of Radioiodine Administration in Differentiated Thyroid Cancer. *Eur Thyroid J.* 2018;7(4):211-217.
9. Filetti S, Durante C, Hartl D, et al. Thyroid cancer: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up†. *Ann Oncol.* 2019;30(12):1856-1883.
10. Schmidbauer B et al. Differentiated Thyroid Cancer – Treatment: State of the Art. *Int J Mol. Sci* 2017, 18, 1292
11. Burns WR, Zeiger MA. Differentiated thyroid cancer. *Semin Oncol.* 2010;37(6):557-566.
12. Papaleontiou M. Clinical Thyroidology. Nov 2019.482-485.
13. Orlov S, Salari F, Kashat L, et al. Post-operative stimulated thyroglobulin and neck ultrasound as personalized criteria for risk stratification and radioactive iodine selection in low- and intermediate-risk papillary thyroid cancer. *Endocrine.* 2015;50(1):130-137.
14. Yang X, Liang J, Li T, Zhao T, Lin Y. Preablative Stimulated Thyroglobulin Correlates to New Therapy Response System in Differentiated Thyroid Cancer. *J Clin Endocrinol Metab.* 2016;101(3):1307-1313.
15. Brassard M, Borget I, Edet-Sanson A, et al. Long-term follow-up of patients with papillary and follicular thyroid cancer: a prospective study on 715 patients. *J Clin Endocrinol Metab.* 2011;96(5):1352-1359.
16. P.W. Rosario, A.C. Xavier, M.R. Calsolari, Value of postoperative thyroglobulin and ultrasonography for the indication of ablation and (1)(3)(1)I activity in patients with thyroid cancer and low risk of recurrence. *Thyroid* 21(1), 49–53 (2011).

17. T.Y. Kim, W.B. Kim, E.S. Kim, J.S. Ryu, J.S. Yeo, S.C. Kim, S.J. Hong, Y.K. Shong, Serum thyroglobulin levels at the time of 131I remnant ablation just after thyroidectomy are useful for early prediction of clinical recurrence in low-risk patients with differentiated thyroid carcinoma. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* 90(3), 1440–1445 (2005).
18. A.M. Sawka, S. Orlov, J. Gelberg, B. Stork, M. Dowar, M. Shaytzag, V. Tabatabaie, J.L. Freeman, P.G. Walfish, Prognostic value of postsurgical stimulated thyroglobulin levels after initial radioactive iodine therapy in well-differentiated thyroid carcinoma. *Head Neck* 30(6), 693–700 (2008).
19. C. Nascimento, I. Borget, A. Al Ghuzlan, D. Deandreis, L. Chami, J.P. Travagli, D. Hartl, J. Lumbroso, C. Chougnnet, L. Lacroix, E. Baudin, M. Schlumberger, S. Leboulleux, Persistent disease and recurrence in differentiated thyroid cancer patients with undetectable postoperative stimulated thyroglobulin level. *Endocr. Relat. Cancer* 18(2), R29–R40 (2011).
20. Prior-Sánchez, I. Barrera A, Is a second recombinant human thyrotropin stimulation test useful? The value of postsurgical undetectable stimulated thyroglobulin level at the time of remnant ablation on clinical outcome. *Wiley Online Library*, 86, 97 - 107. (2016)

13. Anexos

HOJA RECOLECCION DE DATOS

HOJA DE CAPTURA DE DATOS PROTOCOLO TG PREABLATIVA

Nombre: _____ ECU:

Edad: ____ años. Genero: (F) (M)

Fecha Qx: _____ Tipo QX (TT) (TT+DCCT)
(TT+DRCM)

Diagnóstico histopatológico final: (Papilar) (Folicular) (Folicular y Papilar)

Variedad: _____

AJCC: T _____ N _____ M _____ Estadio:

Riesgo ATA: _____

Dosis previa I131 (NO) (SI) Tipo de dosis: (Ablativa) (Adyuvante) (Terapéutica)

Dosis: _____ mCi

RCT Post Tx (zona de captación): (Cuello) (Pulmonar) (Mediastino) (Hueso)
(Cerebral)

Dosis acumulada RAI: _____ mCi

Riesgo dinámico: _____

Recidiva/Persistencia: (NO) (SI)

Enfermedad estructural detectada preablatica: (NO) (SI)

Localización: (Lecho Tiroideo) (Ganglios) (Metástasis)

TG sin estimulo: _____ ng/dl

TG preablatica: _____ ng/dl AcTG: (Negativo) (Positivo)

TSH: _____ mUI/L

RCT Post Tx (zona de captación): (Cuello) (Pulmonar) (Mediastino) (Hueso)
(Cerebral)

Condición posablatica (6m): (Remisión) (Persistencia)

TG Sin estímulo: _____ ng/dl TSH: _____ mUI/L AcTG:
(Negativo) (Positivo)

USG: (Negativo) (Positivo)